

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 10 日現在

機関番号：35303

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22791639

研究課題名（和文）糖尿病による難聴に関する研究

研究課題名（英文）Hearing loss against patients of diabetes mellitus .

研究代表者

福島 久毅（FUKUSHIMA HISAKI）

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：70309574

研究成果の概要（和文）：糖尿病による難聴に関する研究

ヒトの側頭骨連続切片を用いて形態学的変化を検討した。加齢変化を除くために一般的に若年発症する1型糖尿病群26耳（平均37.5歳）とコントロール群30耳（平均38.4歳）を比較した。糖尿病群で血管壁の肥厚、全蝸牛回転で血管条の萎縮、基底回転の外有毛細胞の有意な障害を認めた。中回転および頂回転で螺旋靭帯の有意な萎縮を認めた。螺旋神経節細胞、内毛細胞の障害は認めなかった。

蝸牛内の電位の形成には血管状だけでなく、さらに外側の螺旋靭帯も大きく関与していることが知られているが、これまでに我々が検討していなかった。そこで螺旋靭帯についても追加検討した。螺旋靭帯を繊維細胞のタイプによってI, II, III, IV, Vのエリアに分け、それぞれのエリアの細胞密度の低下を0:消失、1:0から1/3、2:1/3から2/3、3:2/3以上残っていると見て、各蝸牛回転ごとに判定して糖尿病群とコントロール群で比較検討した。その結果、中回転および頂回転ですべてのエリアで有意な螺旋靭帯の萎縮を認めた。

研究成果の概要（英文）：Hearing loss against patients of diabetes mellitus

Objectives: To evaluate the effects of diabetes on cochlear elements in humans.

Methods: 26 temporal bones (mean age, 37.5 years) with type 1 diabetes and 30 age-matched controls were examined by light microscopy. We compared the findings of cochlear vessels, hair cells, spiral ganglion cells and cochlear lateral walls.

Results: In diabetics, the walls of vessels of the basilar membrane ( $P<0.001$ ) and vessels of the stria vascularis were ( $P<0.01$ ) significantly thicker in all turns and loss of outer hair cells (OHCs) was significantly greater in the lower basal turn ( $P<0.01$ ). Atrophy of the stria vascularis in all turns ( $P<0.0001$ ) and loss of spiral ligament cells in upper turns ( $P<0.01$ ) were significantly higher than controls. No significant difference was obtained in the number of spiral ganglion cells between groups.

Conclusion: This study suggests that type 1 diabetes mellitus causes cochlear microangiopathy and degeneration of cochlear lateral walls and OHCs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：耳科学

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者に感音難聴が合併することは1世紀以上も昔から多く報告されている。加齢と共に徐々に進行し、両側性の感音難聴ときたすとする報告が一般的である。経過が長く、加齢性変化との鑑別も困難なために、研究が進みにくく、現在でも不明な点が多い。糖尿病患者では突発性難聴を発症する頻度が高く、また難治性であるとの報告も多くある。

2. 研究の目的

糖尿病モデル動物を用いた実験でも多くの論文が難聴との関連を報告している。しかし、その障害部位は毛細血管基底膜、蝸牛外有毛細胞、蝸牛内有毛細胞、螺旋神経節細胞、血管条とさまざまな報告がなされている。一方、変化が認められなかったとする報告もあり、これまでに糖尿病が引き起こす感音難聴の原因部位の定説はない。ヒト側頭骨を用いた研究は、高齢者を対象とした症例報告のみで、加齢性変化を否定できない。そこで、ミネソタ大学所有のヒト側頭骨を用いて糖尿病患者群とコントロール群で統計学的に比較検討し、障害部位を同定する。

3. 研究の方法

ミネソタ大学所有のヒト側頭骨を用いて連続切片を作成する。糖尿病患者群とコントロール群での蝸牛病理を統計学的に比較検討し、障害部位を同定する。カルテ上に耳毒性のある薬物の使用経験、中耳疾患の記載があるものは除外する。

4. 研究成果

研究1：ヒトの側頭骨連続切片を用いて形態学的変化を検討した。加齢変化を除くために一般的に若年発症する1型糖尿病群26耳(平均37.5歳)とコントロール群30耳(平均38.4歳)を比較した。

結果1：糖尿病患者で血管壁の肥厚、全蝸牛回転で血管条の萎縮、基底回転の外有毛細胞の有意な障害を認めた。中回転および頂回転で螺旋靭帯の有意な萎縮を認めた。螺旋神経節細胞、内有毛細胞の障害は認めなかった。

蝸牛内の電位の形成には血管状だけでなく、さらに外側の螺旋靭帯も大きく関与していることが知られているが、これまでに我々が検討していなかった。そこで螺旋靭帯についても追加検討した。螺旋靭帯を繊維細胞のタイプによってI, II, III, IV, Vのエリアに分け、それぞれのエリアの細胞密度の低下を0:消失、1:0から1/3、2:1/3から2/3、3:2/3以上残っていると、各蝸牛回転ごとに判

定して糖尿病群とコントロール群で比較検討した。その結果、中回転および頂回転ですべてのエリアで有意な螺旋靭帯の委縮を認めた。

研究2：同様に2型糖尿病によりインスリンによる治療を要した重症群11症例（年齢44-65歳、平均51.9歳）と経口血糖降下剤で治療し得た軽症群7症例（年齢45-64歳、平均54.4歳）、糖尿病を有しないコントロール群26症例（平均52.9歳）の側頭骨連続切片を光学顕微鏡下に観察した。血管条毛細血管と螺旋血管の壁の厚さ、血管条の面積、有毛細胞および螺旋神経節細胞の数について蝸牛回転別に計測し比較した。また、血管条毛細血管の壁の肥厚と血管条の面積、螺旋血管の壁の厚さと有毛細胞の障害との関連についても検討した。

結果2：重症群でコントロール群と比較して血管条毛細血管と螺旋血管の壁の有意な肥厚を全回転で認めた。血管条の萎縮は重症群でほぼ全回転コントロール群と比較して有意な萎縮を認めた。重症群および軽症群の両群の基底回転でコントロール群と比較して有意な外有毛細胞の欠損を認めた。糖尿病の重症度が増すにつれ、これらの障害も重症化する傾向を認めた。各群間に内有毛細胞および螺旋神経節細胞は有意な差は認められなかった。螺旋血管の壁の肥厚と傷害された外有毛細胞の割合、血管条毛細血管の壁の肥厚と血管条の面積の間にそれぞれ相関関係は認められなかった。

研究1および2の考察：糖尿病患者における難聴は蝸牛内の細小血管症と蝸牛外側壁（血管条および螺旋靭帯）、外有毛細胞の障害により起こると考えられた。内有毛細胞、螺旋神経節細胞の障害は認められなかった。

また、糖尿病の重症度が増すにつれ、これらの障害も重症化する傾向を認めた。血管障害と血管状、有毛細胞の障害に相関は認められなかった。糖尿病による血管壁（基底膜）の肥厚による虚血状態が二次的に血管条および外有毛細胞の障害を引き起こしているだけでなく、高血糖状態そのものが血管条および外有毛細胞をも直接傷害している可能性が考えられる。これまでに各臓器で糖尿病とアポトーシスの関連が報告されている。特に腎臓では、糖尿病による腎障害が毛細血管の障害からだけでなく、高血糖状態そのものがアポトーシスを来し、これにより細胞障害がおこることが知られている。血管条には毛細血管が密集し、膜蛋白通して多くのミネラル、水が輸送されている点で腎臓によく似た構造をもっている。また、内耳においては、加齢、シスプラチン負荷、アミノグリコシド負荷、騒音暴露などの内耳障害にアポトーシスが関与していることは報告されている。しかし、糖尿病と内耳のアポトーシスに関連する報告はこれまでにない。蝸牛においても同様に高血糖状態そのものが血管条および外有毛細胞のアポトーシスを誘導している可能性が考えられる。

研究1および2のまとめ：糖尿病患者における難聴は蝸牛内の細小血管症と血管条および外有毛細胞の障害により起こると考えられた。細小血管症が引き起こす血流障害だけでなく、高血糖状態による他の要素も血管条および外有毛細胞の障害を起こしている可能性が示唆された。

研究3：突発性難聴の治療はステロイドの全身投与が一般的である。近年、正円窓を経由させるステロイドの鼓室内投与が注目されている。特に糖尿病患者では副作用が少なく有効な手段と考えられる。しかし、造影剤

を用いて蝸牛内へ薬剤移行を調べると、1割に造影無効、2割に造影不十分例が存在する。これらは鼓室内投与の効果がないと考えられる。そこで、この原因を探るためにまずは、研究1、2と同じにミネソタ大学所有のヒト側頭骨を用いて、正常群と内耳疾患の代表例としてメニエール病群の正円窓の膜の厚さを測定した。結果メニエール病群で有意な正円窓膜の肥厚を認め報告した。現在、メニエール病以外の内耳障害患者を対象に検討中である。

研究4：これまでの研究1,2で糖尿病による内耳の形態学的変化を明らかとし報告してきた。次に実際に糖尿病により難聴が引き起こされるのか2004年から2008年の5年間に当科で突発性難聴と診断された271例（13歳から85歳、平均51歳）を対象に検討した。糖尿病を全体の15%で認めた。厚生労働省が2006年に発表した日本人の糖尿病有病率と10歳ごとの年代を比較すると、いずれも突発性難聴群で糖尿病を有する割合が上回った。一般的に糖尿病は加齢とともに有病率が高くなり、加齢による影響を受けている。しかし、これまでの多くの突発性難聴と糖尿病に関する報告は、加齢変化を除外していない。われわれの突発性難聴に関する検討で、60歳以上の群ではそれ未満の群に比較して、有意に初診時の重症度が高く、さらに同じグレードであっても治療後の聴力改善も悪いことを認め報告している。全症例を対象に糖尿病の有無で、初診時の重症度、治療後の聴力予後に差を認めなかった。しかし、60歳以上と未満に分けて検討したところ、60歳以上の群では糖尿病群で有意に初診時の重症度、また治療後の聴力予後に有意差が無かったが、60歳未満の群で糖尿病群で有意に初診時の重症度が高く、また聴力予後も不良であった。

糖尿病患者では突発性難聴を発症する割合が高く難治性であり、糖尿病が聴力障害に関与している可能性が示唆された。

研究5：これまでに内耳のうち聴覚に関与している蝸牛について検討し、糖尿病により内耳に形態学的変化を報告し、実際に糖尿病患者を対象に検討し糖尿病が感音難聴に関与している可能性を報告してきた。次に内耳のうち平衡感覚に関与している三半規管にの形態学的変化について検討した。研究1,2,3と同じにミネソタ大学所有のヒト側頭骨を用いて、非糖尿病群と糖尿病群でクプラ上の結石について検討し、糖尿病群で有意にクプラ結石を多く認めた。糖尿病により蝸牛だけでなく、三半規管への影響も明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5件)

- ① 假谷伸、福島久毅、西崎 和則 糖尿病の側頭骨病理所見. 耳鼻臨床 104;10:678-679, 2011 査読あり
- ② Yoda S, Morita N, Fukushima H, Harada T, Paparella M Association between type 1 diabetes mellitus and deposits in the semicircular canals. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Sep;145(3):458-62. 査読あり
- ③ Yoda S, Morita N, Fukushima H, Harada T, Paparella MM. Round window membrane in Ménière's disease: a human temporal bone study. Otol Neurotol. 2011 Jan;32(1):147-51. 査読あり

- ④ Kariya S, Fukushima H, Morita N, Nishizaki K, Paparella MM. Comparing the cochlear spiral modiolar artery in type-1 and type-2 diabetes mellitus:a human temporal bone study. Acta Med Okayama. 2010 Dec;64(6):375-83. 査読あり
- ⑤ 福島久毅 生活習慣病と耳鼻咽喉科疾患 ENTONI 2011年11月 全日本病院出版協会 査読なし
- [学会発表] (計 5件)
- ① 福島久毅、  
突発性難聴の検討-糖尿病と突発性難聴-、  
日本耳鼻咽喉科学会、2012年5月10日、  
新潟市
- ② Hisaki Fukushima, Cochlear Changes in Patients with Diabetes Mellitus、  
AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO 2011年9月11日、サンフランシスコ市
- ③ 福島久毅 「突発性難聴の検討」 岡山県耳鼻咽喉科集談会 2011年9月4日 (岡山市)
- ④ 福島久毅、  
当科における突発性難聴の検討、  
日本耳鼻咽喉科学会、2011年5月19日、  
京都市
- ⑤ Hisaki Fukushima,  
Sadun sensorineural hearing loss against Patients with Diabetes Mellitus 2010年9月26日、ボストン市

[図書] (計 1 件)

- ① 感染症と耳鼻咽喉科 診療に役立つ学べる感染症 診断と治療者 2012年2月16日発行 317ページ 寺田喜平、松島敏春、二木芳人、尾内一信 編

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

福島 久毅 ( FUKUSHIMA HISAKI )  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号：70309574